

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-110-114

Цитирование: Сомонова О. В., Елизарова А. Л., Борисенко Н. Н., Корнюшенко У. А. Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть? // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:110–114

Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть?

О. В. Сомонова, А. Л. Елизарова, Н. Н. Борисенко, У. А. Корнюшенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: somonova@mail.ru

Резюме: Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоэмболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Применение низкомолекулярных гепаринов после операции и на фоне химиотерапии эффективно снижает частоту венозных тромбозов. НМГ являются препаратами первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов в течение первых 6 месяцев. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются перспективными препаратами для приема внутрь и показаны для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных как приемлемая альтернатива.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты

В современных исследованиях показано, что онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоэмболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [1, 2].

С другой стороны, идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 месяцев после тромботического эпизода [3].

Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения. Механизмы активации свертывания крови у онкологических пациентов многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора, тканевого фактора, несущего микрочастицы, и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтной активностью моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль [4, 5]. Кроме того, в последние годы установлено, что нейтрофильные

внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [6]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии (ВТЭ), но и показателем агрессивности опухоли [7, 8].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами более чем у 3500 больных различными злокачественными новообразованиями, показали, что у 70–90% больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание фибрин-мономеров и концентрации Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза, уровня фактора Виллебранда. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения

свидетельствуют о развитии у онкологических больных еще до начала лечения гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [9]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венепункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, компрессия венозного кровотока опухолью или метастазами, предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [10].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значительно активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Kypros Nicolaidas, показал, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей после операции, большинство тромбозов протекает бессимптомно [11, 12]. Таким образом, хирургическое вмешательство является независимым фактором риска развития тромбоэмболических осложнений.

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии, а также таргетных препаратов, действующих на специфические молекулы в опухолевых клетках. Метаанализ с включением более 9 000 онкологических больных показал, что применение сунитиниба и сорафениба повышает риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений, а применение бевацизумаба – риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10%. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [13, 14]. Наиболее точно частота ВТЭ во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы [15]. Эти изучения показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях

в отсутствие противоопухолевой терапии незначительно повышен. Этот риск увеличивается до 1–2% при назначении адъювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5–7%. У больных с распространенным раком молочной железы при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18%.

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения является повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности, и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [16].

Таким образом, противоопухолевая лекарственная терапия является еще одним независимым фактором риска развития у больных венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений.

В настоящее время разрабатываются классификации факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических больных.

Выделяют факторы риска тромбозов, связанные с опухолью, связанные с пациентом, и факторы риска, связанные с лечением [17, 18].

Факторы риска, связанные с опухолью: локализация и гистологический тип опухоли (рак поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, миелома, лимфома); стадия (поздняя); длительность заболевания (менее 3 месяцев); биомаркеры (высокий уровень Д-димера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

Факторы риска, связанные с пациентом: неспецифические (возраст >40 лет, ожирение, инфекции, обезвоживание, ВТЭО в анамнезе, острое заболевание, заболевание легких или почек, длительная иммобилизация, курение); специфические (тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация)

Факторы риска, связанные с лечением: операция (лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 минут, операции на органах брюшной полости и малого таза); химиотерапия; лучевая терапия; катетер-ассоциированные (центральный, бедренный, периферический венозный катетер).

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. Из медикаментозных методов профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили низкомолекулярные гепарины.

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основой специфической профилактики тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Международные конференции последних лет (ASCO 2013; ACCP 2016; ESMO 2013; NCCN 2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики НМГ в послеоперационном периоде всем стационарным онкологическим больным при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 минут, рекомендуется проведение профилактики тромботических осложнений минимум 7–10 дней. Пациентам с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение антитромботической профилактики НМГ в послеоперационном периоде в течение 4 недель. [19–21]. Продленная профилактика эффективно снижает число тромботических осложнений (на 60% по данным исследования Enoxacan II) без увеличения риска геморрагических осложнений [22].

Нами было также изучено влияние низкомолекулярных гепаринов (далтепарина натрия, надропарина кальция, эноксапарина натрия) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Больные получали НМГ за 2 часа до начала терапии в течение всего курса противоопухолевого лечения (1–21 день) и в течение 1–2 дней после окончания каждого курса. Проведенные исследования показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза. На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдается резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина C) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Применение НМГ на фоне каждого курса противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений в 2–5 раз без увеличения риска геморрагических осложнений.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений

онкологическим больным, получающим химиотерапию. В многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании Protecht (2009) было изучено 1166 амбулаторных больных с распространенным раком (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, опухоли головы и шеи), 2/3 которых получали НМГ (0,4 мл фраксипарина) на фоне химиотерапии, максимально 4 месяца. Было показано, что НМГ (фраксипарин) на 50% снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений [23].

В последние годы разрабатываются различные модели оценки риска ВТЭ у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию. Примером может служить шкала Khogana, созданная в 2007 г., которая затем несколько раз уточнялась и дорабатывалась. Согласно этой шкале, выделены 5 клинических и лабораторных факторов риска развития тромбоза, которые необходимо оценивать до начала химиотерапии и каждого нового режима химиотерапии: локализация рака, количество тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и индекс массы тела. При сумме баллов 3 и выше – высокий риск развития тромбоза. Далее были добавлены еще 2 фактора: sP-селектин и уровень Д-димера. Необходимо дальнейшее подтверждение этой шкалы [24, 25].

Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую терапию, но предлагают индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическая профилактика рекомендуется только для больных с множественной миеломой, получающих Талидомид или Леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном [26].

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) антитромботическая профилактика рекомендуется стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммуномодулирующие препараты при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска). Следует использовать НМГ или антагонисты витамина К (варфарин) в малых дозах [27].

Каковы же клинические рекомендации в отношении лечения тромбозов у онкологических больных?

Согласно клиническим рекомендациям (ACCP 2016 г., UK 2015 г., Российские флебологические рекомендации 2015 г.) для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических пациентов необходимы НМГ [28, 29]. Длительность первоначального лечения тромбозов у онкологических больных антикоагулянтами должна составлять не менее 3–6 месяцев, т.е. до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений [30, 31].

Несмотря на эффективность лечения тромбозов, примерно у 10% пациентов развиваются рецидивы ВТЭ. Раз-

работана первая шкала оценки риска рецидива ВТЭ, которая включает пол (женский), рак легкого и ВТЭ в анамнезе. Высокий риск развития рецидива – 1–3 балла [32].

В реальной клинической практике не все пациенты со злокачественными новообразованиями получают НМГ для лечения тромбозов. Сложности применения НМГ и АВК (антагонисты витамина К) ограничивают соблюдение клинических рекомендаций. По данным проспективного регистра GARFIELD VTE, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) назначаются 25% онкологических больных [33]. ПОАК – это прямые ингибиторы факторов свертывания крови II и X для приема внутрь. В настоящее время проводится обширная программа изучения эффективности и безопасности применения ПОАК для лечения тромбозов у онкологических больных по сравнению с антагонистами витамина К и НМГ. В ряде исследований была показана сопоставимая эффективность ПОАК по сравнению с НМГ, но наблюдалось большее число клинически значимых кровотечений [34]. Необходимо дальнейшее изучение этих препаратов.

В настоящее время прямые оральные антикоагулянты показаны для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных как приемлемая альтернатива у пациентов, которые отказываются от приема или имеют веские причины избегать применения НМГ.

Все существующие рекомендации предлагают использовать НМГ как препараты первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов в течение первых 6 месяцев, так как в настоящее время имеется обширная доказательная база по эффективности и безопасности применения НМГ у онкологических больных [35].

При оценке степени риска венозного тромбоза и назначении антикоагулянтов доза подбирается индивидуально в зависимости от клинических и гемостазиологических факторов риска. Имеет значение также уровень биомаркеров (наличие тромбоцитоза, лейкоцитоза, низкий уровень гемоглобина). Показателями эффективности и продолжительности применения антикоагулянтов служит снижение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Особое внимание следует уделить Д-димеру. В случае высокого уровня Д-димера сохраняется риск рецидива венозных тромбозомболических осложнений после отмены антикоагулянтов.

Таким образом, проблема тромбозов в настоящее время носит глобальный характер. Но для ее решения созданы все предпосылки. Частоту развития ВТЭО следует рассматривать как один из ключевых критериев качества оказания помощи больным, которые находятся в стационаре.

Литература • References

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of thrombosis and Haemostasis*, 2011, V. 9 (Suppl 1): 316–324.
2. Barsam S.J., Patel, R., Arya. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *British J. of Haematology*, 2013, V. 161, Iss. 6: 764–777.
3. Robin P., Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 2018, V. 164 (Suppl. 1): S7–S11.
4. Magnus N., D'Asti E., Meehan B., et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thrombosis Research*, 2014, V. 133 (Suppl. 2): S1–S9.
5. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thrombosis Research*, 2018, V. 164 (Suppl. 1): S54–S61.
6. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*, 2018, V. 164 (Suppl. 1): S48–S52.
7. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb*, 2007, V. 36: 122–130.
8. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thrombosis Research*, 2010, V. 125 (Suppl. 2): S17–S20.
9. Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л., Зубрихина Г. Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии // Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». – М. – 2007. – С. 135–137.
10. Weitz J.I. Potential of new anticoagulants in patients with cancer. *Thrombosis Research*, 2010, V. 125 (Suppl 2): S30–S35.
11. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology*, 41 Annual Meeting, 2005: 748–577.
12. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res*, 2010, V. 125 (Suppl. 2): S8–S11.
13. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *Brit. J. Haematol.* – 2015. – Vol. 170. – P. 640–648.

14. Khorana A., Carrier M., Garcia D., Lee A. Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41. – P. 81–91.
15. Levine M.N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy // *Thromb. Haemost.* – 1997. – 78. – P. 133–6.
16. Agneli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // *Thrombosis Research*. 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S17–S20.
17. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Protrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 164. – P. 12–18.
18. Timp J.F., Braekhan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – P. 1712–1723.
19. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 133. – P. 122–127.
20. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014 // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – 33. – P. 654–656.
21. Mandala M. Management of venous thromboembolism in cancer patients. ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* – 2011. Vol. 22. – P. 82–85.
22. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer // *Thromb Res.* – 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S8–S11.
23. Agneli G., Gussoni G., Bianchini C. et. al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Lancet*. – 2009. – 10. – 943–9.
24. Khorana A, Francis C. Risk prediction of cancer--associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 164. – P. 70–76.
25. Kimpton M., Wells Ph., Carrier M. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: rational and design of the Avert trial // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 164. –P. 24–28.
26. Kuderer N., Lyman G. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // *Thrombosis Research*. – 2014. – V. 133 (Suppl. 2). – S122–S127.
27. Сомонова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей* Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии» (RUSSCO)/ под редакцией В.М.Моисеенко // 2017. – Т. 7. – С. 553–558.
28. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease // *Chest*. – 2016. – 149 (2) – P. 315–352.
29. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) // *Флебология*. – 2015. –Т. 9. – № 4. – выпуск 2. – С. 2–52.
30. Guyatt G.H., Akl E.A., Growther M. et al. Executive Summary. Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. – 2012. – V. 141(2). – (Suppl). – P. 7S–47S.
31. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. et al. Guedeline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *British J. of Haematology*. – 2015. – V. 170. – Iss. 5. – P. 640–648.
32. Kyrle P.A. Predicting recurrent venous thromboembolism in cancer: is it possible? // *Thrombosis Research*. – 2014. –V. 133 (Suppl. 2). – S17–S22.
33. Kearon C., Akl E.A. Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. // *Chest*. – 2016. – V. 149 (2). – P. 315–352.
34. Lee A.Y. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines // *Thrombosis Research*. – 2018. – V. 164 (Suppl. 1) – S162–S167.
35. Verso M., Franco L., Giustozzi M. et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: whats news from clinical trials? // *Thrombosis Research*. – 2018. – V. 164 (Suppl. 1) –S168–S171.